FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 323

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITE

par

Dionysios A. SAKELLARIDIS

né le 12 Octobre 1930 à Thessaloniki (Grèce)

Présentée et soutenue publiquement le :

" A PROPOS DES HEMORRAGIES DIGESTIVES DUES A L'INGESTION DE L'ASPIRINE "

Président : Mr. M. CONTE, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'UNIVERSITE

par

Dionysios A. SAKELLARIDIS

né le 12 Octobre 1930 à Thessaloniki (Grèce)

Présentée et soutenue publiquement le :

" A PROPOS DES HEMORRAGIES DIGESTIVES
DUES A L'INGESTION DE L'ASPIRINE "

Président : Mr. M. CONTE, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
» »	(Profr à titre personnel)	ETTORI (J.)
» »	(Profr à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» »	(Profr à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N.
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N.
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
»	(Profr à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Gl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉNE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.), CHAPUT (Mme A.), m.c. agr., GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A.), pr. s. ch., HUGUIER (J.), OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), MAYER (M.), RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur M.CONTE
qui a accepté de présider cette
thèse, nous adressons nos
remerciements.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538126_0029

A tous les miens.

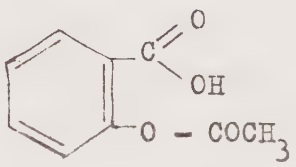
I N T R O D U C T I O N

Les accidents digestifs provoqués par l'aspirine sont assez fréquents, car ce médicament est d'un usage très répandu; à ce sujet ont été consacrés de très nombreux travaux. Dans cette étude nous faisons une revue des derniers travaux concernant les hémorragies digestives (surtout occultes) dues à l'ingestion de l'aspirine. Nous rapportons aussi quelques observations cliniques.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE L'ASPIRINE

- L'aspirine introduite par Dresser en 1899 est l'acide acétyl-salicylique. Le mot "aspirine" serait du à l'association abrégée de "a" pour acétyl et spiracique qui serait l'ancien nom de l'acide salicylique (1).

- L'ac. acetyl-salicylique est l'ester de l'acide salicylique et il a pour formule :



- Elle se présente sous forme de cristaux, incolores, sans odeur de saveur aigre. Elle est très peu soluble dans l'eau (1 : 300).

- L'absorption se fait principalement au niveau de la muqueuse intestinale et en partie au niveau de la muqueuse gastrique et dans cette dernière sous forme non dissociée (2).

- L'aspirine selon certains auteurs ne s'hydrolyse pas au niveau de l'intestin; une partie de l'aspirine serait retrouvée dans les urines et une autre aurait subi une hydrolyse dans le sang et le foie par une estérase. Les produits de l'hydrolyse (ac. salicylique et ac. acétique) subissent une conjugaison au niveau du foie et sous cette forme sont éliminés par le rein.

- Quelques actions pharmacologiques.

Antithermique, antalgique.

L'aspirine possède une action dépressive, provoque des nausées et vomissements par un mécanisme central et une action locale d'irritation.

Chez le chien il y a une hypersécrétion gastrique sous l'influence de doses élevées d'aspirine; cet effet ne s'observe pas chez l'homme pour des doses faibles (600 mg) d'aspirine, où au contraire la prise de l'aspirine provoquerait une élévation du pH gastrique (donc chute du degré de l'acidité de l'estomac) et ceci par dilution du liquide gastrique par l'eau (3).

- On attribue à l'aspirine une action "cortisone-like" par stimulation de la sécrétion des glandes cortico-surrénales; on aurait même décrit l'apparition d'un syndrome cushingoïde au cours d'un traitement prolongé par l'aspirine; il s'agit sans doute de faits exceptionnels. Roskam et col. aussi pensent que l'aspirine à des doses prolongées provoquerait une hypersécrétion du cortex surrénalien avec chute du taux de l'acide ascorbique et du cholestérol de la glande. Mais au cours d'expériences répétées chez l'homme on n'a pas pu retrouver une hyperactivité surrénalienne avec augmentation du taux des corticostéroïdes et chute de l'ac. ascorbique et du cholestérol. En conclusion, l'action "cortisone-like" de l'aspirine est discutée.

- L'aspirine possède plusieurs autres actions qui intéressent notre étude :"les hémorragies digestives de l'aspirine". Parmi ces effets de l'aspirine nous pouvons citer, l'action hypoprothrombinémique, une action caustique directe au niveau des muqueuses; une action de type allergique se produirait à la suite de combinaisons anormales de l'aspirine avec les protéines plasmatiques. L'action sur le pH gastrique est négligeable aux doses usuelles et au contraire à ce qu'on s'attendrait il y a une très faible élévation élévation du pH de 0,2 unité à la suite de la dilution du liquide gastrique par l'eau qu'on boit lors de la prise des comprimés (3).

- Quelques formes d'Aspirine

Le sel de calcium de l'aspirine présente in vitro une plus grande solubilité que l'aspirine ordinaire; pour certains auteurs ce sel serait mieux toléré par le tube digestif, mais ces faits ne sont pas confirmés par tous les expérimentateurs. Ainsi Barbour (4) expérimente sur des

chiens et ne trouve aucune différence entre l'aspirine calcique et l'aspirine ordinaire en ce qui concerne les incidents produits au niveau du tube digestif et des autres système. Nous verrons au cours de cette étude que des résultats différents ont été obtenus par d'autres auteurs.

- Des aspirines enrobées sont préparées dans le même but de protection de la muqueuse du tube digestif. D'autres préparations sont les aspirines "tamponnées" qui contiennent en plus par exemple du carbonate de magnésium et de dihydroxyde d'aluminium; cette forme aurait pour but d'empêcher les variation du pH de l'estomac.

- Les salicylates, pris sous forme enrobée pour éviter leur mauvais goût, sont mieux tolérés que l'aspirine par le tube digestif, du moins en ce qui concerne les hémorragies digestives. Une des dernières préparations est le salicylate de choline (5) qui présente une bonne tolérance par le tube digestif. Il est à remarquer que les salicylates présentent une meilleure solubilité dans l'eau que l'aspirine.

- Enfin, dans un grand nombre de spécialités l'aspirine se présente associée à la vitamine C, la vitamine K_1 dans un but préventif des accidents hémorragiques de ce médicament.

LES HEMORRAGIES DIGESTIVES DUES A L'INGESTION DE L'ASPIRINE

(revue de littérature)

- L'action irritative de l'aspirine au niveau des muqueuses digestives est connues depuis longtemps. Cette action irritative se manifeste par des crampes épigastriques, brûlures de l'estomac, de l'oesophage, nausées et vomissements. Parfois les accidents sont plus graves et une hémorragie digestive à type d'hématémèse ou melaena se produit. D'autres fois aucun signe clinique n'est évident, cependant la recherche systématique du sang dans les selles montre l'existence d'un melaena.

- Les études cliniques sur les gastrorragies dues à l'aspirine sont nombreuses. Vu la grande utilisation de ce médicament on voit souvent dans la littérature des cas d'hémorragies et autres intolérances digestives dues à ce médicament. La caractéristique de ces observations est que les accidents surviennent dans la majorité des cas sur des sujets qui présentent une atteinte antérieure de l'appareil digestif, ou qui consomment l'aspirine d'une façon prolongée et à hautes doses. Ainsi parmi les publications les plus connues nous citons celles de Muir (22) qui trouve une très grande influence de l'aspirine dans les poussées ulcéreuses; cet auteur rapporte aussi des cas de perforations d'ulcère dans lesquels la prise de l'aspirine serait en cause. Des observations analogues sont rapportées par Brown et Mitchel (29) et autres (27).

Très intéressantes sont les recherches expérimentales. Ces recherches ont étudié les variations du pH du liquide gastrique sous l'influence de l'aspirine (3) comme nous l'avons vu au cours de l'étude pharmacologique. Des études ont été faites sur les effets des antiacides sur l'action de l'aspirine (9) avec des résultats assez intéressants comme nous le verrons plus loin. Très retentissantes furent les études gastroscopiques de Douthwaite et Lintott (19) en 1938, qui ont conclu à une ac-

tion irritative de l'aspirine sur la muqueuse gastrique, déterminant des érosions et hémorragies des muqueuses digestives. Depuis les mêmes études gastroscopiques, après administration d'aspirine, ont été reprises par plusieurs auteurs (21, 22, 26) avec des résultats et conclusions plus ou mouns analogues à celles de Douthwaite et coll.. Cependant cet examen gastroscopique est un examen critiquable car beaucoupde lésions observées et attibuées à l'aspirine en réalité existaient avant l'administration du médicament; ces expériences, bien que préparées avec les plus grands détails, placent les sujets dans des conditions extra-physiologiques, puisque le taux d'aspirine administré en une fois est bien supérieur aux doses usuelles thérapeutiques et l'examen gastroscopique dure trente à quarante minutes (21). Parmi ces recherches expérimentales nous pensons que les plus impotantes sont celles qui s'adressent à l'étude des hémorragies occultes au cours de l'ingestion de l'aspirine à des doses thérapeutiques usuelles. L'intérêt de ces recherches est d'avoir étudié, en même temps, l'action des différentes formes d'aspirine sur les muqueuses digestives avec comme résultat de déterminer les formes d'aspirine qui sont mieux tolérées par la muqueuse gastrique. Vu l'intérêt de ces études, nous allons faire une brève revue des derniers travaux concernant les hémorragies occultes au cours de l'ingestion d'aspirine.

LES HEMORRAGIES OCCULTES DUES A L'ASPIRINE

- La recherche du sang dans les selles au cours du traitement par l'aspirine est positive dans 70 - 80 % des cas étudiés par les différents auteurs. La quantité de sang trouvé dans les selles est en rapport avec les différents facteurs que nous allons examiner plus loin. Ainsi ces hémorragies occultes pourraient aboutir à une anémie hypochrome, comme c'est le cas rapporté par Model (6). Mais en général ces hémorragies passent inapperçues (occultes) et pour les mettre en évidence un examen systématique des selles est nécessaire.

- Les méthodes employées. Plus que la présence de sang dans les selles, c'est la comparaison des quantités de sang trouvées, avant et après l'ingestion d'aspirine, qui a de la valeur diagnostic. La sélection des sujets examinés a un certain intérêt quant à la validité des résultats obtenus; ainsi Stubbé (7) élimine de ses expériences les malades avec un passé digestif connu. Pierson (8) élimine les malades qui présentent des maladies anguines. Matsumoto (9) étudie des malades atteints d'affections digestives.

- La recherche du sang dans les selles se fait suivant des méthodes chimiques, qualitatives et des méthodes radioisotopiques qui donnent des résultats à la fois qualitatifs et quantitatifs avec une très grande précision (10). Avec ces deux méthodes il faut éviter tout saignement; ainsi on interdit aux malades de brosser leurs dents pendant l'expérience afin d'éviter un saignement des gencives qui augmenterait la quantité de sang trouvée dans les selles.

A - La méthode chimique. Cette méthode emploie le test à la benzidine qui décèle la présence de l'hémoglobine dans les selles. Ce test

est cent fois plus sensible pour l'hémoglobine en solution aqueuse que pour l'hémoglobine en présence dans les selles (10). D'autre part,en plus des précaution ci-dessus il faut que les sujets s'abstiennent de viande, de poisson, épinards et lentilles de préparations d'hémoglobine et de fer. La solution de la benzidine employée est à 0,5 - 1 %. La composition de la solution employée est la suivante : 150 mg de benzidine dissoute dans 7 cc d'alcool éthylique à 96 %; on y ajoute 7 cc d'acide acétique cristallisé et 7 cc d'eau oxygénée. On prend une parcelle de selle qu'on mélange bien avec la solution. La réaction est positive quand le virage au bleu-vert se produit en 20 - 60 secondes. La réaction est négative quand il n'y a pas de coloration. Trois examens sur chaque selle est indispensables avant de conclure. Le traitement par l'aspirine dure 20 jours environ, à raison de 1,5 - 3 g. d'aspirine par jour, suivant les auteurs.

- La réaction du malade à l'aspirine est négative, quand après traitement par l'aspirine, trois examens de selles sont négatifs.

- La réaction du malade à l'aspirine est positive, quand après traitement par l'aspirine, trois réactions deviennent positives et après arrêt de l'aspirine les trois réactions redeviennent négatives.

- Les résultats obtenus par les différents auteurs: 70 % des sujets examinés deviennent positifs après un traitement par l'aspirine.

- Sexe. On trouve le même pourcentage chez les hommes et chez les femmes.

- Age. On ne trouve pas une relation entre l'âge des malades et leur réaction à l'aspirine.

- Doses. On ne peut pas remarquer une différence avec des doses plus élevées d'aspirine; par exemple 1,5 g./jr donnent les mêmes résultats que 3 g./jr. Ceci montre un certain défaut de la méthode chimique.

- Début de la réaction. La positivité des réponses se situe après un temps de traitement très variable suivant les sujets. Ainsi on obtient des réponses positives après trois jours de traitement dans certains cas, et dans d'autres les réactions positives n'apparaissent qu'après plusieurs semaines de traitement.

- La fin de la réaction. La négativité des réponses commence environ vers le 4è jour après la fin du traitement; mais dans ce cas aussi avec des axceptions en plus.

- La forme de l'aspirine

- Aspirine administrée sous forme de poudre, suspendue dans l'eau, à raison de 500 mg. trois fois par jour. Les tests à la benzidine sont positifs dans tous les cas.

- Aspirine administrée sous forme de comprimés: les réactions sont positives dans tous les cas où elles étaient positives avec l'aspirine en poudre. Donc aucune différence entre ces deux formes.

- Aspirine sous forme de comprimés enrobés. Cette forme donne relativement moins de tests positifs.

- Salicylate de sodium enrobé. Les tests sont toujours négatifs.

- Aucune relation entre la réaction aux tests et les troubles subjectifs.

Conclusions

- La réaction à la benzidine est une réaction relativement sensible dans la recherche qualitative du sang. Un certain nombre de précautions qu'on doit observer (régime spécial) rendent la réaction d'une

exécution délicate et parfois les résultats obtenus sont très critiquables, comme c'est le cas des expériences faites par Langes (II).

- Cette méthode nous montre que la prise de l'aspirine est suivie d'un melaena.

Les comprimés enrobés donnent moins de réactions positives.

Les comprimés de Salicylate de sodium donnent des réactions négatives.

B - L'emploi du Cr_{51} dans l'étude des hémorragies occultes,

provoquées par l'ingestion de l'aspirine

- La technique employée varie dans ses détails suivant les auteurs. Dans ses grandes lignes elle est la suivante : on retire par ponction veineuse environ 20 cc de sang auxquels on ajoute 10 cc d'une solution qui contient le Cr_{51} à une dose qui varie de 100 µc à 300 µc, plus 5cc d'une solution de citrate à 20 % (ACD : acide citate dextrose). Le Cr_{51} est employé sous forme de chromate de sodium ($Na_2Cr_5O_4$). Le mélange ainsi obtenu est réinjecté par voie veineuse et la radioactivité des globules rouges marqués pourra être déterminée 15 minutes après l'injection à l'aide d'un compteur Geiger, et pendant trente jours environ (durée apparente de vie des globules rouges ou demie-vie des G.R. = 30 jours) Par cette méthode 80 % du Cr_{51} est fixé sur les globules rouges du sujet; les résultats seront encore plus précis si on injecte au sujet des globules rouges marqués et lavés dans une solution isotonique à 9 ‰. On déterminera la radioactivité de 1 cc de sang total le jour de l'injection des G.R. marqués et le jour de la fin de la collection des selles et la moyenne de ces deux valeurs sera la radioactivité de 1 cc de sang total. Dans ces calculs il faut tenir compte d'une perte de radioactivité de 2,5 % par jour. Le chrome 51 libéré par le vieillissement des hématies n'est pas réutilisé, car il devient trivalent. Une certaine quantité de Cr_{51} - maximum 1,5 % par jour - quitte les hématies (élution). Mais pour des courtes périodes la radioactivité des G.R. marqués reste stable (pendant 30 jours) de sorte que les erreurs évoquées plus haut sont minimes.

- On collecte les selles dans les boites spéciales et tous les trois ou quatre jours on y déterminera la radioactivité.

- On calcule la quantité de sang perdue dans les selles comme suit : on détermine la radioactivité d'un gramme de selles rendues homogènes.

On multiplie cette radioactivité par le poids total des selles ce qui donne la Radioactivité Totale des Selles (RTS). En plus, on détermine la radioactivité dans 1 cc de sang circulant (RSC/cc). La division de la RTS par la RSC/cc et le nombre de jours de la collection des selles nous donne en centimètres cubes la quantité de sang perdue par les selles et par jour (QSS/jr.)

$$\text{Q.S.S./jr. en cc} = \frac{\text{R. T. S.}}{\text{R.S.C./cc x Nbre de jours de collection desselles}}$$

La radioactivité de 1 gr. de selles est déterminé pendant 15 minutes (coups/minute) et la radioactivité de 1 cc de sang total pendant 100 secondes; ceci donnerait une erreur dans le calcul de la radioactivité moindre de 2,5 % (12).

- Pour s'assurer que les globules rouges ne sont pas réabsorbés dans le tube digestif, on a fait ingérer à des volontaires une quantité de sang, dont les globules rouges étaient marqués par le Cr_{51}; dans ce cas on a trouvé dans les selles 98,9 % du sang ingéré (10).

- Cette méthode montre qu'un sujet en bonne santé et en dehors de tout accident perd par ses selles environ 0,5 - 2 cc de sang par jour. Avec cette méthode aussi on doit éviter tout saignement (par la brosse à dents par exemple) par contre la nourriture est libre.

- On doit déterminer la quantité de sang dans les selles avant, pendant et après le traitement par l'aspirine. On doit tenir compte du malade et d'un certain nombre d'autres facteurs que nous allons examiner plus loin.

- On pense que cette méthode radioisotopique est beaucoup plus précise que la méthode chimique. Ainsi un groupe de malades examinés par la méthode chimique a donné trois fois des réponses négatives, tandis que ce même groupe avec le Cr_{51} a donné des réponses positives (10). Cette méthode est d'autant plus précise que le marquage des hématies est plus homogène, ce qui est réussi 15 minutes après l'injection et si on

prend la précaution d'injecter des globules rouges marqués et lavés dans une solution isotonique à 9 $\%_o$. Le chrome 51 doit être atoxique pour les globules rouges et l'organisme; ce danger n'existe pas pour les doses de Cr_{51} empoyées. Il faut éviter toute erreur de manipulation: ne pas serrer trop le garrot qui donnerat une erreur à l'hématocrite et à la radioactivité. Enfin, les sujets examinés doivent présenter un état hématologique constant afin de ne pas avoir des variations rapides de la radioactivité sanguine. On n'oubliera pas de prendre les quelques précautions élémentaires, qui éviteront la dissémination et la contamination accidentelle. (13,14,15).

RESULTATS OBTENUS APRES INGESTION D'ASPIRINE

- Nous allons voir les effets de l'aspirine sur l'hémorragie gastro-intestinale ainsi que les différents facteurs qui y interviennent.

L'aspirine

- Après ingestion de 1 gramme d'aspirine trois fois par jour le melaena augmente chez tous les 38 cas examinés par Matsumoto (9). Pierson (8) remarque une augmentation de la quantité de san perdue dans les selles chez 73 % des 148 sujets examinés.

- Il y a donc une augmentation du sang dans les selles chez 80 % environ des sujets soumis au traitement par l'aspirine.

- La quantité de sang perdue après traitement par l'aspirine, variable d'un sujet à l'autre, est en moyenne de $4,7 \pm 4,0$ cc par jour. Mais certains sujets perdront plus de 10 cc de sang par jour. Ces derniers cas nécessitent un arrêt du traitement ou au plus un traitement discontinu.

L'âge et le sexe

- Avec cette méthode on trouve un taux d'hémorragie légèrement supérieur chez les femmes agées de 19 - 30 ans, avec une perte moyenne de 6 cc de sang par jour. La moyenne des autres groupes étant de 3,1cc par jour.

La dose de l'aspirine

- On se rappelle que la méthode chimique ne peut pas noter une influence de la dose de l'aspirine sur la quantité du melaena. Par contre l'étude par le Cr_{51} montre que l'influence de la quantité d'aspirine ingérée sur le taux de l'hémorragie est très importante. Ainsi une étude (8) portant sur 13 sujets montre que :

- 300mg d'aspirine 4 fois par jour donne en moyenne 4cc de sang/jr.
  600 " " " " " " " 8 " " " "
  900 " " " " " " " 11 " " " "

- Ces résultats sont très significatifs sur l'importance de la dose sur le taux de l'hémorragie. Mais ici encore les réponses individuelles sont très variables.

La fréquence de la dose

- L'augmentation du nombre de prises quotidiennes (pour la même dose journalière) augmenterait le taux de l'hémorragie; ceci serait due à une augmentation du temps pendant lequel la muqueuse du tube digestif serait encontact avec le produit irritatif. Ainsi la moyenne des résultats sont les suivants : 2,4 g d'aspirine par jour, pris en 8 fois (300mg x 8) donnent un taux de 10,3 cc de sang par jour; au lieu de ',5 cc environ quand la prise se fait en 4 fois.

La forme de l'aspirine

- Aspirine sous forme de poudre. Nous retrouverons les mêmes résultats qu'avec la méthode chimique; sous forme de poudre ou sous forme de comprimés le taux d'hémorragie est le même.

- Aspirine sous forme de comprimés enrobés. Le taux de l'hémorragie est légèrement inférieur du taux donné par les comprimés ordinaires. On trouve avec les comprimés enrobés 3,6 cc de sang par jour. Les mêmes constatations sont faites avec la méthode chimique.

- Aspirine associée à un sel d'aluminium, ou à des antiacides (par exemple : bicarbonate de soude). Dans ce cas l'hémorragie se trouve diminué à 3,5 cc de sang par jour.

- Aspirine calcique. Cette forme est soluble dans l'eau : 1 gr dans 5 cc d'eau (18). Sous cette forme le taux de l'hémorragie est 2,1 cc de sang par jour dans les selles. Douthwaite et coll. (19) remarquent aussi une meilleure tolérance avec l'acétylsalicylate de calcium.

- Le salicylate de choline (5). C'est une solution qui s'administre comme un liquide. Avec ce médicament le taux du melaena est seulement 0,5 cc par jour, c'est à dire même taux que présente un sujet normal en dehors de tout traitement.

- Action de la nourriture. L'aspirine prise avec de la nourriture ne donne pas de résultats différents de l'aspirine prise seule.

- Action des anticoagulants. les sujets qui reçoivent un traitement anticoagulant pendant les prises d'aspirine, présentent un taux d'hémorragie supérieur à celui du groupe qui ne reçoit pas d'anticoagulants (25).

- Commentaires. Nous constatons que la méthode par le Cr_{51} est beaucoup plus sensible que la méthode chimique (20). Ainsi bien que les gastrorragies par l'aspirine sont connues depuis longtemps les hémorragies occultes dues à ce médicament sont d'une étude récente.

L E S C A S C L I N I Q U E S E T U D I E S

Nous rapportons quelques observations d'hémorragies digestives , provoquées par l'ingestion de l'aspirine, observations que nous résumons dans le tableau ci-dessous.

Le point essentiel qui ressort de ces observations est l'existence d'un terrain sensible sur lequel a agit l'aspirine. Ainsi nous trouvons, dans nos observations que les accidents se produisent sur des asthmatiques, rhumatisants, pléthoriques, éthyliques, ulcéreux. Les hautes doses d'aspirine produisent plus souvent des accidents et ceci indépendamment du terrain; aux accidents produits par des petites doses d'aspirine (0,50 - 1 g.) nous retrouvons toujours un terrain fragile. Dans tous les cas étudiés l'aspirine employée était sous forme de comprimés ordinaires. En ce qui concerne l'âge et le sexe des malades nous ne notons aucune particularité.

Les signes subjectifs qui ont précédé ou accompagné l'accident hémorragique sont variables; les douleurs et brulures épigastriques sont inconstantes. Les signes d'anémie sont dans l'ensemble assez marqués. Les radiographies de l'estomac dans la majorité des cas ne montrent pas d'images anormales. L'évolution dans l'ensemble est favorable après un traitement symptomatique (quelques transfusions de sang, hémostatiques). En tous cas ces malades seront menacés par un nouvel accident hémorragique soit spontané, soit à la suite d'une nouvelle prise d'aspirine ou d'un autre médicament (phénylbutazone, corticoïdes).

Dans la partie qui va suivre nous allons passer en revue les théories pathogéniques des hémorragies gastrointestinales dues à ce médicament.

N°	Age	Sexe	Antécédents Historique	Signes cliniques à l'admission	Signes radio	Usage de l'aspirine	Diagnostic	Conclusions
1	69	M	-Tuberculose pulmonaire -Ictère en 1959 -Syndrome douloureux épigastrique à type ulcéreux, d'apparition récente. -Asthmatique	9.4.1961 -Douleurs épigastriques -Melaena de moyenne abondance -Dyspnée asthmatiforme Evolution: bonne	Aucun	Régulier : 1 g. par jour pour céphalées	Hémorragie digestive déclenchée par l'aspirine, chez un asthmatique et ulcéreux méconnu	ASTME + Aspirine = Hémorragie digestive.
2	62	M	- Obésité H.T.A.	24.7.1961 - Hématémèse - Vomissements Evolution: bonne; malade revu en 16.2.62 aucun trouble digestif T.A. = 22/9	Aucun	0,60 g. d'Aspirine, 4fois par semaine depuis un an	Hémorragie digest. dues à la prise d'aspirine chez un Obèse et hypertendu	OBESITE + HTA + Aspirine = Hémorragie digestive.
3	83	F	-Rhumatismes	4.11.1961 -Melaena important -Anémie -Pas de syndrome abdominal Evolution: bonne	Aucun	Depuis un an 5 g. d'aspirine parjour butazolidine pour rhumatismes.	Hémorragie digest. dues à l'aspirine	HAUTES DOSES d'aspirine = Hémorragie digestive.
4	47	F	-Hématémèse en 1959, sans troubles digestifs apparents ni prise médicamenteuse -Ethylisme	17.5.1961 -Hématémèse -Melaena - Ethylisme+++ Evolution: bonne	Aucun	3 à 4 fois par mois. Prise de 4 comp. d'Asp. qques heures avant accident.	Hémorragie digest. déclenchée par 4c. d'aspirine.	ETHYLISME + ANTECEDENTS D'HEMATEMESE + aspirine = Hémorragie digestive

N°	Age	Sexe	Antécédents Historique	Signes cliniques à l'admission	Signes radio.	Usage de l'aspirine	Diagnostic	Conclusions
5	71	F	-Rhumatismes	17.4.1961 Hématémèse simple Evolution: bonne	Aucun	Depuis 15jours 1,5 g.d'aspirine par jour pour sciatique	Hématémèse déclenchée par des doses moyennes et prolongées d'aspirine	TRAITEMENT PROLONGE d'aspirine = Hémorragie digestive
6	59	F	-Rhumatismes, depuis 1945	1.5.1961 -Hématémèse importante -Brulures épigast. Evolution : bonne	Aucun	Régulier depuis 1945.	Hématémèse due à l'usage prolongé de l'aspirine.	id.
7	53	M	-Ethylisme	8.3.1961 -Hématémèse -Melaena -Delirium Tremens -Hépatomégalie -Tests Hépat. Nx Evolution : bonne	Aucun	1 g. d'aspirine tous les jours depuis plusieurs mois.	Hématémèse chez un éthylique faisant usage de l'aspirine.	ETHYLISME + Aspirine = Hémorragie digestive.
8	25	M	-Ulcère du bulbe -Ethylisme	21.2.1961 - Hématémèse - Melaena Evolution : bonne	Gastrite Bulbe très déformé.	L'ingestion de qques comprimés provoque l'hématémèse. Autremant usa-accasionnel de l'aspirine	Hématémèse chez un ulcéreux et éthylique à la suite de l'ingestion de qques comprimés d'aspirine.	ULCERE du BULBE + GASTRITE ETHYLIQUE + Aspirine = Hémorragie digestive
9	50	M	- Ethylisme - Syndrome Ulcéreux - Néphrectomie ancienne	30.1.1961 - Hématémèse - Mélaena Evolution : bonne	Aucun	1 comprimé d'aspirine a déclenché l'hématémèse	Hémorragie digestive chez un ulcéreux et éthylique à la suite de l'ingestion d'aspirine.	id.

Note : Les observations cliniques, que nous avons résumées, nous ont été données par le ervice de Gastroentérologie (Pr. Conte) de l'Hôpital Saint-Antoine, et que nous remerçions d'ici.

D I S C U S S I O N S P A T H O G E N I Q U E S

- La gastrite érosive et hémorragique provoquée par l'aspirine est acceptée par tous les auteurs (19, 22, 26, 27);les études radioisotopiques apportent des notions complémentaires à cette théorie. Suivant cette théorie érosive ce sont les particules de l'acide acétyl-salicylique au contact de la muqueuse gastrique, qui provoque les lésions de cette dernière. Ainsi l'aspirine administrée sous forme de poudre (bien qu'on aurait pu s'attendre à ne pas voir les lésions se produire) provoque les érosions habituelles au niveau de la muqueuse gastrique. Ceci est expliqué par le fait que l'aspirine n'agit pas sur les muqueuses par son volume, autrement dit elle n'agit pas comme un corps inerte (comme de très petits morceaux de verre, par exemple) mais par ses propriétés physico-chimiques.

- L'administration de nourriture ou de lait avec l'aspirine ne protège pas la muqueuse gastrique; de même la prise de l'aspirine sous forme de comprimés enrobés n'empêche pas l'apparition des hémorragies. Ces faits nous conduisent à penser que l'action de l'aspirine sur la muqueuse gastrique existe, mais qu'il y aurait aussi d'autre endroits sur le tradu tube digestif sensibles à l'action hémorragique de l'aspirine.

- Nous allons examiner par quel mécanisme se produisent les lésions de la muqueuse gastrique et nous passerons en revue tous les facteurs qui interviennent dans la production de l'hémorragie

- L'aspirine par ses propriétés chimiques acides provoque une irritation des capillaires de la muqueuse et à un degré de plus une lésion hémorragique ou une thrombose capillaire. Cette thrombose a pour conséquence de déterminer au niveau de la muqueuse correspondante une ischémie

qui provoque la formation d'un escarre nécrotique, dont la chute aboutit à l'érosion de la muqueuse et à une extension possible de l'hémorragie. Une autre action est un processus cytolytique direct au niveau de la muqueuse. Que les hémorragies gastrointestinales sont influencées par les propriétés acides de l'aspirine, ceci est démontré en partie par des études (9) où l'association d'antiacides à l'aspirine provoque une diminution des hémorragies, mais par leur arrêt complet; il existe donc d'autres facteurs, que la propriété acide, qui interviennent dans la production des hémorragies.

- Nous avons vu, à l'étude pharmacologique, que l'acide acetylsalicylique est très peu soluble dans l'eau (1/300). Certains auteurs pensent que l'insolubilité de ce corps interviendrait dans la production des hémorragies (23). En effet, l'aspirine calcique (acetylsalicylate de calcium) qui est beaucoup plus soluble dans l'eau (1 g. dans 5 cc à 25°C) donne un taux d'hémorragie de 2,1 cc/jr, au lieu de 4 cc/jr environ que provoque l'aspirine ordinaire.

- Nous voyons qu'avec l'aspirine "calcique" les hémorragies diminuent, mais se trouvent toujours à un niveau supérieur à celui des sujets sans traitements aspirinique. Nous pouvons conclure donc, que les facteurs "acidité" et"solubilité" peuvent intervenir dans la production des hémorragies gastrointestinales, mais qu'il y a d'autres facteurs aussi dans la production des hémorragies.

- Le salicylate de choline et le salicylate de sodium ne provoquent pas une augmentation du melaena. Ces deux corps sont très solubles dans l'eau. Il y a une très nette différence entre le taux bas, à des niveaux physiologiques, du melaena provoqué par ces deux corps et le melaena à un taux plus élevé, provoqué par le sel calcique de l'aspirine, qui est aussi très soluble dans l'eau. Il y a une différence chimique entre ces corps. Le salicylate de choline et le salicylate de sodium ne possèdent pas le radical "acetyl" qui est présent dans l'aspirine calcique. Donc d'après certains auteurs, il est possible que ce radical "acetyl" intervient aussi dans la production des hémorragies (8).

- Au cours de cette étude nous avons vu qu'il y a un rapport entre la dose de l'aspirine et le taux de l'hémorragie. Le taux de l'hémorragie augmente considérablement quand on augmente le nombre de prises par jour pour la même dose totale journalière (2,4g./jr par exemple); l'augmentation du taux de l'hémorragie serait due au fait qu'en multipliant le nombre des prises, on augmente le temps d'exposition de la muqueuse gastrique à l'action irritative de l'aspirine.

- Un certain nombre d'autres pathogénies ont été proposées pour expliquer ces hémorragies gastrointestinales de l'aspirine, surtout quand cette dernière est administrée par voie parentérale. Ainsi on a décrit une action hypoprothombinopénique de l'aspirine (24) et par la suite une action anticoagulante secondaire. Cette action se produirait au niveau du foie par bloquage de la formation de la prothrombine. Mais les doses nécessaires d'acide acétylsalicylique pour provoquer cette hypoprothrombinopénie seraient très élevées. D'autre part, en pratique la chute du taux de prothrombine, qu'on aurait observé au cours du traitement par l'aspirine, n'atteint pas des taux pouvant expliquer les hémorragies gastrointestinales.

- Un autre action de l'aspirine porterait sur les thrombocytes qui sous l'action de l'acide acétylsalicylique subiraient des altération morphologiques; cette anomalie se traduit par une augmentation du temps de saignement (25). En somme l'aspirine déterminerait une fragilité vasculaire.

- Une action antivitaminique C et P de l'aspirine expliquerait son action sur les capillaires. Mais ceci n'est pas constaté au cours des doses thérapeutiques, où le taux de l'ascorbicémie ne varie pas. De même l'action "cortisone-like" de l'aspirine ne s'observe pas au cours des traitements habituels; les syndromes cushingoïdes rapportés au cours du traitement prolongé par l'aspirine sont des observations exceptionnelles.

- Nous avons examiné les rapports de l'aspirine avec les hémorragies gastrointestinales, sans tenir compte de l'état du sujet en traitement ou en expérience. ainsi au cours de cette étude, nous avons vu que certains auteurs (8) ont constaté un taux moyen d'hémorragie légèrement supérieur aux autres groupes chez les jeunes femmes; dans ce cas il est permis de conclure qu'à l'action de l'aspirine est associée une action hormonale, qui contribue à la fragilité des capillaires des muqueuses digestives. En ce qui concerne les accidents hémorragiques nous n'avons pas remarqué une plus grande fréquence chez les jeunes femmes; ainsi nous pensons que l'action "hormonale" est peu valable du moins dans le déclenchement des accidents hémorragiques.

- L'allergie à l'aspirine existe. Les asthmatiques seraient plus prédisposés à l'action allergique de l'aspirine; les manifestations allergiques à l'aspirine sont de divers types (rush, oedème) dont les manifestations au niveau du tube digestif. Ainsi certaines hémorragies digestives provoquées par l'aspirine pourraient être considérées comme étant d'origine allergique.

- Les observations cliniques (27) et les études endoscopiques montrent qu'une atteinte antérieure de la muqueuse gastrique, la rend plus sensible à l'action de l'aspirine, Ainsi dans la majorité des cas au cours des observations cliniques on voit que les différents accidents dus à l'absorption d'aspirine (en général hématémèse) surviennent chez des sujets présentant un ulcère de l'estomac ou du duodénum, une gastrite éthylique, des tumeurs, des hernies hiatales, diverticules du duodénum, des polypes et autres malformations digestives qui rendent la muqueuse plus fragile.

L'importance de la perte du sang au cours des hémorragies

- En ce qui concerne les accidents hémorragiques, à type d'hématémèse, provoqués par la prise de l'aspirine, la quantité de sang perdue, est importante mais en général facilement réparable. Dans le cas des

hémorragies occultes, dues à un traitement prolongé par l'aspirine, la perte de sang est plus importante, ainsi une perte de 5 cc de sang par jour chez une jeune femme peut provoquer une anémie hypochrome. Il a été décrit quelque part (6) une anémie chez un malade qui prenait de l'aspirine régulièrement pendant huit ans; la suppression du traitement par l'aspirine a été suivie d'une amélioration de l'anémie avec une augmentation du taux de l'hémoglobine. La reprise du traitement par l'aspirine a été suivie d'une nouvelle aggravation de l'anémie. Cependant bien qu'on ait souvent signalé les anémies par les aspirines et les salicylates (17) certains auteurs pensent que ces anémies sont peu fréquentes. Il est probable qu'une partie du fer, perdue lors de l'hémorragie gastrique, est résorbée au niveau de l'intestin; mais il y a encore beaucoup d'inconnues dans le métabolisme du fer (16).

- L'importance des troubles subjectifs, dues à l'aspirine, au cours de la production des hémorragies, sont très variables d'un sujet à l'autre. Ces troubles sont caractérisés par une sensation de brulûre gastrique, des crampes gastriques, pyrosis, des nausées et des vomissements. Tous ces troubles disparaissent avec l'arrêt du traitement. Les radios du tube digestifs ne montrent aucune image spécifique produite par l'aspirine (28). Il n'y a aucun parallélisme entre l'importance des troubles subjectifs et l'importance des hémorragies. Il faut noter aussi l'action centrale de l'aspirine surtout en ce qui concerne les nausées et les vomissements. D'autre part le psychisme des sujets influencerait beaucoup l'apparition des troubles subjectifs; ainsi ces troubles subjectifs seraient d'apparition plus facile chez les sujets en expérience que ces les sujets qui prennent l'aspirine pour soulager leurs douleurs au cours d'une maladie rhumatismale.

C O N C L U S I O N S

Dans cette étude nous avons fait une revue générale des récents travaux concernant les hémorragies digestives provoquées par l'ingestion de l'aspirine. Quelques observations cliniques ont été rapportées.

Les résultats sont les suivants : en dehors de tout traitement le taux du mélaena est de 0,5 - 1 cc par jour. Au cours du traitement par l'aspirine, le melaena monte à 4 cc par jour, en moyenne, chez 80 % des sujets environ. Il y a une diminution du mélaena quand l'aspirine est prise sous forme enrobée, tamponnée, par le salicylate de sodium et le salicylate de choline. Il y a une augmentation du melaena quand les prises sont très nombreuses. L'association de la nourriture n'a aucune influence. L'aspirine prise pendant longtemps peut aboutir à une anémie, mais qui est facilement réparable. La conduite thérapeutique peut être la suivante : l'aspirine ordinaire prise de temps en temps à des doses faibles (1g./jr) est bien supporté par un sujet en bonne santé (absence de maladies digestives, allergiques, etc...). Quand l'aspirine doit être prise régulièrement et à des doses élevées, dans ce cas il faut choisir une forme qui est bien tolérée. Quand une anémie apparait au cours du traitement aspirinique, s'assurer d'abord qu'il n'y ait pas une autre cause à cette anémie et ensuite suivant les cas, arrêter le traitement ou instituer un traitement discontinu.

Enfin, il faut éviter la prise d'aspirine chez les malades du tube digestif, car ce sont eux qui font le plus souvent les accidents hémorragiques.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur M. CONTE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - SOLLMAN T.H. A Manual of Pharmacology, p.741, W.B.Saunders Co 1957

2 - BACQ et Col. Pharmacodynamie biochimique, p.16,51,100,823,1005,1012 Masson et Cie 1961.

3 - RUBIN R. et Col. Effects of unbuffered and buffered acetylsalicylic acid on intragastric pH. New England Journal of Medecine, 261/ 1959, p. 1208

4 - BARBOUR, H.G., PORTER An investigation of possible protective action of calcium gluconate in aspirin poisoning. Journal Pharm. Exp. Therapeutics 60/1937 p.224.

5 - BROH-KAHN, R.H. Choline salicylate; a new effective, and well-tolerated analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic agent Inter. Rec. Med. 173/1960 p.217.

6 - MODELL W. and PATTERSON,R. Intestinal bleeding associated with Acetylsalicylic acid. JAMA, 147/1951,p.124

7 - STUBBE, L.T. Occult blood in feces after administration of aspirin. Brit. Med. Journal 2/1958 p.1062.

8 - Pierson, R.N., et Col. Aspirin and Gastrointestinal bleeding. Amer. Journal of Medecine, vol. 31/N°2/1961,p.259.

9 - MATSUMOTO, K., et Col. Quantitative measurement of gastrointestinal blood loss during ingestion of aspirin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 102/1959 p.517.

10 - EBAUGH et Col. Quantitative measurement of gastrointestinal blood loss. A.J.M. vol.25/1958 p.169.

11 - LANGE. Salicylates and gastric hémorrhage, I.Occult bleeding. Gastroenterology, 33/1957 p.770.

12 - HOLT, P.R. Measurement of Gastrointestinal blodd loss in subjects taking aspirin. The Journal of Lab. an Clin.Med. vol.56, n°5, 1960 p.717.

13 - CRAWFORD,H. et Col. The use of Cr_{51} in clinical medecine. Med. J. Australia, 1(20)/1958,p.657

14 - MOLLISON,J. The interpretation of measurement with Cr_{51} labelled red cells. Clin.Sc.London,15(2)/1956,p.207.

15 - OWEN et Col. Quantitative measurement of bleeding from alimentary tract by use of radiochromium labelled erythrocytes. Proc.Surg. Forum, Clin. Congress.AM.Coll.Surgeons 5/1954 p.663

16 - ROCHE,M. et Col. Intestinal blood loss and reabsorption of iron in hookworn infection. J. Lab.and Clin. Med.,54/1959 p.49

17 - ALVAREZ et Col. Salicylate anémia - Lancet2/1958 p.925

18 - THOMPSON,H.E. et Col. Chemical and Pharmacological properties of calcium acetylsalicylate. J.Am.Pharm.Ass. 22/1933 p.1096

19 - DOUTHWAITE,A.H. et Col. Gastroscopic observations on the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. Lancet, 2/1938, p.1222

20 - HEPLER et Col. Comparison of tests for occult blood in feces. Am.J.Clin.Path. 23/1953,p.1263

21 - WEISS,A. et Col. Aspirin and gastric bleeding. The A.J.M. vol.31 N°2/1961, p.266

22 - MUIR,A. et Col. Aspirin and ulcer. Brit.Med.J. 2:7,1955

23 - LEVY,G. et Col. Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy. New Engl.J.Med. 262/1960,p.1053

24 - MEYER et Col. Production of hypoprothrombinemia and hypocoagulability of blood with salicylates. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 53/1943,p.234.

25 - BEAUMONT,J.L. et Col. Influence de l'acide acetylsalicylique sur l'hémostase. Bull. Soc. Med. Hôp. de Paris 71/1955 p.1077.

26 - PAUL,W.D. Effects of acetylsalicylic acid (aspirin) on gastric mucosa; gastroscopic study. J.IOWA Med.Soc. 33/1940 p.155.

27 - LEVRAT et Col. Hémorragies digestives et ulcères gastroduodénaux déclenchés par l'aspirine. Presse Med. 10 Déc.1958 p. 1945.

28 - EPSTEIN,B.S. Clinical radiology of acute abdominal disorders,p.323 Lea and Febiger, 1958.

29 - BROWN,R.K. et Col. The influence of some of the salicyl compounds (and alcoholic beverages) on the natural history of peptic ulcers. Gastroenterology, 31/1956 p.198.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-90